

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

(11) N° de publication :
(A n'utiliser que pour les
commandes de reproduction).

2 418 642

GB 1574 267

A61 B 5/00

A1

DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION

(21)

N° 78 05814

- A61 B 5/00

(54)

Cellule artificielle bêta pour le contrôle de la quantité d'infusion d'insuline.

pancreas

(51)

Classification internationale (Int. Cl.²).

A 61 B 5/00; G 01 N 33/16//A 61 M 37/00.

(22)

Date de dépôt

1er mars 1978, à 11 h 22 mn.

(33) (32) (31)

Priorité revendiquée :

(41)

Date de la mise à la disposition du
public de la demande

B.O.P.I. - «Listes» n. 39 du 28-9-1979.

(71)

Déposant : Société dite : NIKKISO CO., LTD., résidant au Japon.

(72)

Invention de :

(73)

Titulaire : *Idem* (71)

(74)

Mandataire : Alain Casalonga, 8, avenue Percier, 75008 Paris.

La présente invention est relative à une cellule artificielle bêta améliorée pour le contrôle de la quantité d'infusion d'insuline, en particulier pour normaliser les concentrations en glucose du sang de diabètes sur une base normalisée en minute.

La découverte de l'insuline en 1921 a permis le traitement avec succès des manifestations diabétiques aiguës. Mais le remplacement thérapeutique par des injections d'insuline à action intermédiaire une fois par jour pour des diabètes, s'est révélé inefficace en vue de normaliser la concentration de glucose du sang, en particulier dans la période post-prandiale. Ainsi, un niveau de glucose élevé des diabètes est à l'origine ou conduit au développement de complications chroniques.

Récemment, avec l'introduction des ordinateurs, de nouvelles techniques pour élaborer les mesures, la communication et le traitement en vue d'avoir un contrôle adapté ont été développées dans certains domaines de la médecine.

Le pancréas endocrine artificiel qui infuse de l'insuline et du glucose, en relation avec la concentration du sang mesuré par des déterminations chimiques rapides sur des échantillons continus de sang, a été développé et est signalé par quelques instituts (Albisser et al. 1974, a, b ; Pfeiffer et al. 1974 ; Kerner et al. 1976). Dans ces systèmes, lorsque le niveau du glucose dans le sang s'abaisse, à des niveaux aux environs de 120 mg/100 ml, la vitesse d'infusion d'insuline est d'environ de 600 mU/min pour un homme de 81 kg (Albisser et al. 1974b). Suivant les calculs de la demanderesse, ceci est équivalent à $33 \times B$ (défini ci-après), c'est-à-dire que la concentration d'insuline dans le plasma périphérique serait environ de 300 mU/ml plus élevé que les limites supérieures des gammes physiologiques. Dans un autre article (Kerner et al. 1976), on a constaté qu'après une administration orale de 100 g de glucose, la vitesse d'infusion de l'insuline était comprise entre 400 et 600 mU/min. Dans les deux cas, de telles vitesses élevées d'infusion de l'insuline ont entraîné une hypoglycémie ce qui a rendu nécessaire l'infusion de glucose.

En vue de déterminer l'algorithme du calculateur pour la cellule artificielle bêta, selon l'invention, les

inventeurs ont essayé de simuler la réponse en insuline dans le système de régulation de glucose du sang. Avec l'aide de modes de contrôle proportionnels et dérivés, les inventeurs ont réussi à simuler une sécrétion de glucose induite par de l'insuline.

Deux importantes caractéristiques résident dans la cellule artificielle bêta selon l'invention. La première est que l'insuline est infusée selon une action dérivative positive proportionnelle à la concentration du glucose du sang de sorte que la vitesse d'infusion de l'insuline est suffisamment faible pour maintenir la concentration de l'insuline dans le plasma à un niveau physiologique ; il en résulte que les besoins en insuline sont réduits d'environ la moitié par rapport à ceux donnés de façon subcutanée. Le second point est que le glucose ou l'infusion de glucagon en vue de restaurer l'hypoglycémie n'est plus nécessaire.

L'étude de l'essai de l'insuline sur la vitesse du changement dans la concentration en glucose (action dérivative) dans la tolérance du glucose, a permis de trouver que lorsqu'une action dérivative était additionnée à l'action proportionnelle propre au système de régulation de l'infusion d'insuline, le besoin d'insuline était le plus faible et la régulation du glucose a été la meilleure parmi les groupes expérimentaux. Il a également été trouvé que lorsqu'une infusion d'insuline était uniquement basée sur la concentration en glucose du sang, on ne pouvait pas réguler les courbes d'assimilation de glucose à la suite d'une administration du glucose par voie intraveineuse. Ce qui est mauvais dans ce cas c'est qu'il se produit une hypoglycémie retardée. Dans cette description, le terme "action proportionnelle" signifie que la sécrétion d'insuline répond à la concentration en glucose en elle-même, alors que le terme "action dérivative" signifie que la sécrétion d'insuline répond à la vitesse de changement de la concentration en glucose.

Ainsi, un objet principal de l'invention est une cellule artificielle bêta pour le contrôle de la quantité d'infusion d'insuline comprenant un capteur de glucose pour la mesure en continu de la concentration du glucose du sang, un contrôleur imprimant avec un circuit calculateur adapté à celui-ci en vue de calculer la quantité d'infusion d'insuline correspondant à la

concentration de glucose du sang mesuré et un moyen d'infusion de l'insuline ledit contrôleur imprimant enregistrant le temps, le glucose du sang mesuré, le glucose du sang prévu et l'infusion d'insuline à chaque minute en contrôlant ledit moyen d'infusion dans lequel la
 5 quantité réelle d'insuline nécessaire est calculée sur la base de la concentration de glucose dans le sang et la vitesse de changement de la concentration en glucose du sang dépendant de la base individuelle.

Dans l'appareil selon l'invention, la quantité réelle d'insuline requise est calculée dans le circuit calculeur selon l'é-
 10 quation suivante :

$$I.I.A = \theta [K ID \times a \times \overline{BS} + (a + b \times K ID) \Delta \overline{BS} + c \times K ID] \quad (1)$$

dans laquelle I.I.A est la vitesse d'infusion d'insuline ($\mu U/min$),
 θ est la valeur d'insuline (poids du corps $\times \frac{16,7}{100}$ (ml),
 15 ID désigne la vitesse de dégradation de l'insuline en (min^{-1}),
 K est la constante de diffusion (sans dimension) \overline{BS} est la concentration du glucose du sang (mg/100 ml), $\Delta \overline{BS}$ est la vitesse de changement de la concentration du glucose dans le sang (mg/100 ml.
 min.) et a, b et c sont des constantes intrinsèques pour chaque
 20 individu (par exemple un patient), comme
 $a : 100 \mu U/mg$
 $b : 100 \mu U/min/mg$
 $c : \mu U/ml.$

L'équation (1) peut être obtenue en faisant les hypothèses
 suivantes. En particulier la concentration d'insuline dans le plas-
 ma \overline{IRI} peut être représentée avec deux variables indépendantes,
 25 c'est-à-dire l'une étant la concentration du glucose du sang \overline{BS}
 (mg/100 ml), l'autre étant la vitesse de modification de la concen-
 tration du glucose du sang qui est $\Delta \overline{BS}$ (mg/100 ml.min.), comme suit:
 $\overline{IRI} = A \times \overline{BS} + b \times \Delta \overline{BS} + C \dots \dots \dots (2)$

dans laquelle a, b, et c sont des constantes intrinsèques pour un
 30 individu. Par ailleurs, l'insuline administrée de façon exogène
 est distribuée dans l'espace d'insuline et dégradée par le foie et
 d'autres organes, puis diffusée de façon uniforme pour réfléchir
 la concentration d'insuline dans la veine périphérique. Ce phéno-
 mène a été exprimé de la façon suivante :

$$\frac{d (\theta \cdot \overline{IRI})}{dt} = I.I.A. - K. \theta \cdot \overline{IRI} \dots \dots \dots (3)$$

dans laquelle \overline{IRI} est la concentration d'insuline du plasma

dans la veine périphérique ($\mu\text{U/ml}$), I.I.A est la vitesse d'infusion d'insuline ($\mu\text{U/min}$) θ est l'espace insuline (g), ID est la vitesse de dégradation de l'insuline (min^{-1}), et K est une constante de diffusion (sans dimension). Comme la valeur $\overline{\text{IRI}}$ est difficile à analyser en une courte période de temps, ce facteur $\overline{\text{IRI}}$ a été éliminé des équations (2) et (3), ce qui a donné l'équation (1) ci-dessus.

Dans l'équation 1, selon l'invention, la quantité maximum d'infusion d'insuline est, de façon préférable, établie à la quantité de 30 fois celle nécessaire pour une infusion d'insuline basale nécessaire pour un métabolisme normal du glucose.

D'autres objets et avantages de l'invention résulteront de la discussion de l'invention en liaison avec la description des réalisations préférées de celle-ci décrite dans les dessins qui suivent.

La figure 1 est une vue systématique de la cellule artificielle bêta selon l'invention, les figures 2 à 5 sont des courbes représentant les courbes d'assimilation du glucose et le schéma d'infusion de l'insuline.

La figure 1 représente une structure fondamentale de l'appareil selon l'invention dans lequel la concentration du glucose du sang est déterminée par un capteur de glucose 12 pour un diabétique 10 qui a des problèmes de sécrétion d'insuline. Un signal de la concentration du glucose du sang ainsi déterminé par le capteur de glucose 12 est transmis à un contrôleur imprimant 14 qui met en route un circuit calculateur 16 ayant un programme prédéterminé pour calculer la quantité nécessaire d'infusion d'insuline pour le diabétique et contrôle une pompe 18 pour injecter la quantité correspondante d'insuline à partir d'un récipient de stockage 20 d'insuline au diabète 10.

Dans cet appareil, selon l'invention, le circuit calculateur 16 calcule la quantité appropriée d'infusion d'insuline selon l'équation suivante :

$$\text{I.I.A} = \theta \left[K \text{ID} \times a \times \overline{\text{BS}} + (a + b \times K \text{ID}) \Delta \overline{\text{BS}} + c \times K \text{ID} \right]$$

dans laquelle I.I.A est la vitesse d'infusion d'insuline ($\mu\text{U/min.}$),

Θ est l'espace insuline $\left[\text{poids du corps} \times \frac{16,7}{100} (\text{ml}) \right]$,

IB est la vitesse de dégradation d'insuline (min^{-1}),

K est la constante de diffusion (sans dimension),

\overline{BS} est la concentration de glucose dans le sang ($\text{mg}/100 \text{ ml}$),

$\Delta \overline{BS}$ est la vitesse de modification de la concentration du glucose du sang ($\text{mg}/100 \text{ ml.min.}$) et

a , b et c sont des constantes intrinsèques pour un individu par exemple :

$a : 100 \text{ MU/mg}$

$b : 100 \text{ MU.min/mg}$

$c : \text{MU/ml.}$

Dans le but de déterminer les valeurs appropriées a , b et c dans l'équation (1), une solution de glucose est administrée par charge pulsée de glucose par voie intraveineuse à des chiens normaux, et les résultats sont obtenus lorsque

$\Delta \overline{BS}$ est inférieur à zéro et lorsque $\Delta \overline{BS}$ est supérieur à zéro, temps pendant lequel on a administré 20 mg/kg.min. de glucose de façon persistante pendant 60 minutes. Les résultats ainsi obtenus ont été analysés avec l'aide d'une analyse en régression multiple pour obtenir les valeurs suivantes :

$\Delta \overline{BS} > 0 : a = 0,137, b = 4,10, c = 1,95$

$\Delta \overline{BS} < 0 : a = 0,088, b = 1,29, c = 2,20$

L'espace insuline Θ est déterminé par la méthode de Sherwin et al et on a trouvé comme étant égal à $0,167 \times \text{poids du corps (g)}$.

La vitesse de dégradation de l'insuline IB est déterminée par la méthode de Stimler et on a trouvé $0,148 \text{ min}^{-1}$.

La constante de diffusion K (sans dimension) est déterminée en utilisant un chien sans pancréas et en analysant la relation entre la quantité d'infusion d'insuline et le niveau d'insuline dans la veine périphérique et on a trouvé $1,46$. Cependant, il a été confirmé qu'une valeur cliniquement souhaitable est de $K = 1,2$.

L'invention est illustrée par les exemples qui suivent :

Exemple 1

(test de charge pulsée de glucose par voie intraveineuse)

On a injecté dans la veine jugulaire d'un chien dépourvu

de pancréas dans une quantité de 0,33 g de glucose par kilo de poids de corps en 10 secondes, et on a déterminé ensuite la concentration de glucose pendant une période de 80 minutes. Après arrêt de l'infusion d'insuline au chien pendant plus de 24 heures, 5000 PU/kg.min. d'insuline ont été injectés de façon persistante dans la veine périphérique à un rythme accéléré pendant 16 heures. Lorsque le niveau de glucose du sang est réduit à 120 mg/100 ml, la quantité d'injection d'insuline est réduite à 225 PU/kg.min. (dans la suite cette quantité est désignée sous la lettre B qui représente l'infusion d'insuline de base). On a observé ensuite en terminant l'injection d'insuline après l'administration par charge pulsée intraveineuse de glucose, que la concentration du glucose et du sang était réduite à 170 mg/100 ml pendant une durée de 40 à 60 minutes et a commencé à croître à nouveau après ce temps.

On a injecté dans des conditions similaires de l'insuline à un chien dépourvu de pancréas dans une quantité de $100 \times B$ pendant la première minute, cette quantité correspondant au niveau d'insuline dans le sang de la veine porte qui a été obtenu en appliquant le test de charge pulsée de glucose à des chiens normaux et en injectant ensuite, de façon persistante, une quantité de $10 \times B$. Dans ce cas, il a été observé que la courbe d'assimilation du glucose est légèrement retardée par rapport à celle d'un chien normal et que l'utilisation constante de glucose (valeur K) est normale ($3,1 \pm 0,3$). Cependant, lorsque l'injection d'insuline a été maintenue dans une quantité de $10 \times B$, on a pu observer une hypoglycémie après 80 minutes (figures 2a, et 2b).

Basée sur les observations suivantes, l'insuline a été injectée selon un programme prédéterminé de telle manière à ce que l'infusion d'insuline maximale soit égale à une quantité de $30 \times B$. Ces résultats sont représentés dans les figures 3a et 3b. Ces figures représentent la concentration du glucose dans le sang en elle-même et la vitesse et la modification de la concentration du glucose du sang est accrue pendant la première minute en raison de la dose rapide et importante du glucose. Selon les calculs résultant de l'équation (1), une quantité d'insuline égale à $177 \times B$ a été nécessaire, mais en réalité on a injecté $30 \times B$ d'insuline basée sur la programmation. On a

ainsi constaté qu'uniquement $3 \times B$ ont été suffisantes pour réguler le niveau du glucose du sang selon le même schéma que celui figurant dans la figure 2a (voir figure 3a). Par ailleurs, 80 minutes plus tard la quantité d'insuline requise a été réduite à B, mais le niveau du glucose dans le sang a pu être maintenu dans la gamme normale sans entraîner une hypoglycémie. C'est ainsi qu'en employant un dosage programmé, la consommation d'insuline a pu être réduite à 50 % au moins par rapport à celle requise dans le procédé dont les résultats figurent dans la figure 2b (voir figure 3).

Exemple 2

(test de charge orale du glucose)

En administrant de l'insuline oralement à un chien dépourvu de pancréas dans une quantité égale à B, en vue de maintenir le niveau normal du glucose dans le sang, on a administré 2,0 g par kg de corps de glucose. En maintenant, de façon constante, l'administration de l'insuline dans une quantité B, la modification de la concentration du glucose dans le sang a été déterminée pendant 3 heures. Ces résultats figurent dans les figures 4a et 4b. Par ailleurs, de l'insuline a été administrée selon le programme prédéterminé comme décrit dans l'exemple 1, et on a pu constater qu'environ $3 \times B$ d'insuline ont pu réguler le glucose du sang dans des gammes normales pendant une période de 4 heures (voir figures 5a et 5b).

Exemple 3

(test médical en cas de coma diabétique)

Jusqu'à présent il a été de principe d'administrer une importante dose d'insuline pour le traitement médical du coma diabétique et de la cétoacidose diabétique.

Un arrêt du traitement à l'insuline pendant 3 à 9 jours a entraîné de sérieuses cétoacidoses diabétiques pour le chien dépourvu de pancréas. On a administré ensuite une solution d'insuline dans une quantité égale à $5 \times B$ à $100 \times B$ à un chien de façon persistante pendant au moins 3 heures. La solution d'insuline a été préparée en additionnant de l'insuline Actrapid à une solution saline physiologique contenant 0,5 % de gélatine. La détermination de la vitesse de la chute dans le sang du glucose a permis de déterminer que la vitesse moyenne maximale de cette chute (121 mg/dl/hr.) a été atteinte

en utilisant une quantité de 20 x B d'insuline et que de meilleurs résultats n'ont jamais été obtenus avec des quantités plus élevées que 30 x B.

5 Selon la présente invention, la quantité d'insuline nécessaire pour maintenir le niveau de glucose du sang dans la gamme normale a pu être réduite de façon considérable comme cela peut être calculé sur une base individuelle dans les facteurs a, b, c et θ dans l'équation (1) susdéfinie.

10 Bien que les mises en oeuvre préférées de l'invention ont été illustrées par les exemples qui précèdent ainsi que les dessins, il est entendu que différentes modifications peuvent être apportées dans l'arrangement et que l'invention ne peut être en aucun cas limitée par les mises en oeuvre préférées susindiquées.

RE V E N D I C A T I O N S

1. Cellule artificielle bêta pour la contrôle de la quantité d'infusion d'insuline , caractérisée par le fait qu'elle comprend un capteur de glucose pour la mesure de la concentration du glucose dans le sang, un circuit calculateur pour le calcul de la quantité d'infusion d'insuline correspondant à la concentration de glucose dans le sang mesuré, un moyen d'infusion d'insuline et une imprimante pour enregistrer le temps, le glucose du sang mesuré, le glucose dans le sang prévu, la vitesse d'infusion d'insuline toutes les minutes, dans lequel la quantité réelle d'insuline requise est calculée dans un circuit calculateur base sur la concentration de glucose dans le sang et la vitesse de modification de la concentration du glucose du sang dépendant de la base individuelle.

2. Cellule artificielle bêta selon la revendication 1 , caractérisée par le fait que la quantité réelle d'insuline requise est calculée selon l'équation :

$$I.I.A = \theta \left[K ID \times a \times \overline{BS} + (a + b \times K ID) \Delta \overline{BS} + c \times K ID \right]$$

dans laquelle I.I.A est la vitesse d'infusion d'insuline (U/min.)
 θ est l'espace insuline (poids de corps $\times \frac{16.7}{100}$ (ml),

ID est la vitesse de dégradation de l'insuline (min^{-1}) ,

K est la constante de diffusion (sans dimension),

\overline{BS} est la concentration de glucose dans le sang (mg/100 ml) ,

$\Delta \overline{BS}$ est la vitesse de modification de la concentration de glucose dans le sang (mg/100 ml.min.) et

a, b et c sont des constantes intrinsèques pour un individu.

3. Cellule artificielle bêta selon la revendication 2 dans laquelle a) est égal à 100 $\mu\text{U}/\text{mg}$, b) est égal à 100 $\mu\text{U}.\text{min}/\text{mg}$, c) est égal à $\mu\text{U}/\text{ml}$.

4. Cellule artificielle bêta selon la revendication 2 ou 3, dans laquelle la quantité maximum d'infusion d'insuline est définie comme étant la quantité de 30 fois celle de l'infusion d'insuline de base nécessaire pour un métabolisme normal du glucose.

FIG.4a

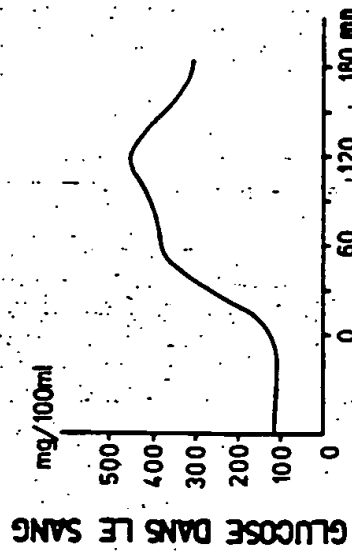


FIG.4b

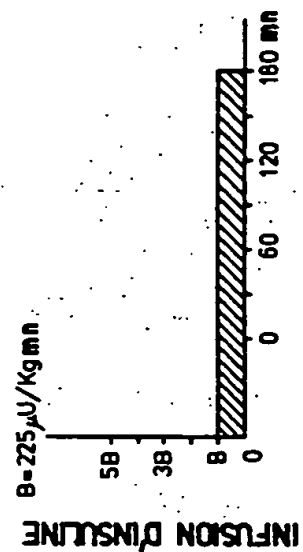


FIG.5a

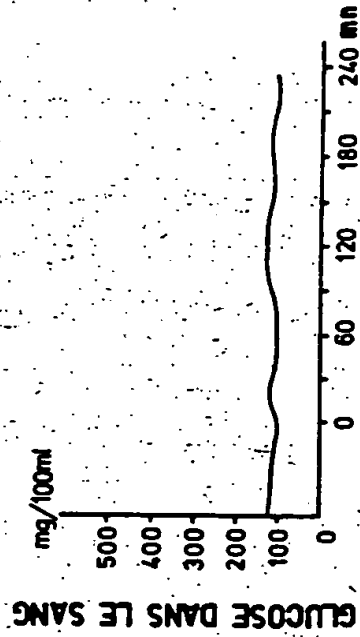
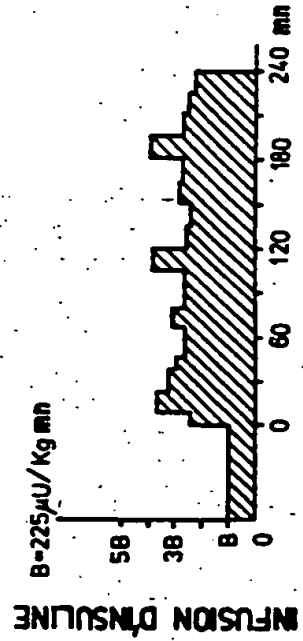


FIG.5b



THIS PAGE BLANK (USPTO)

FIG.2a

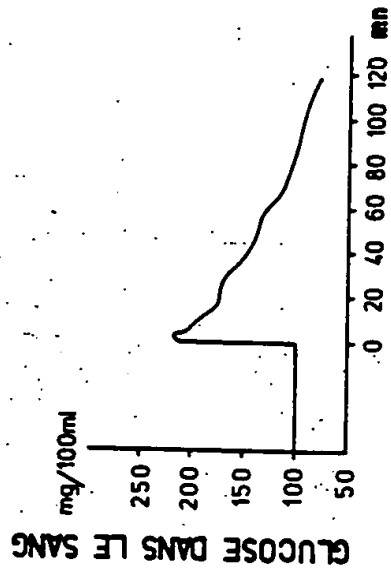


FIG.3a

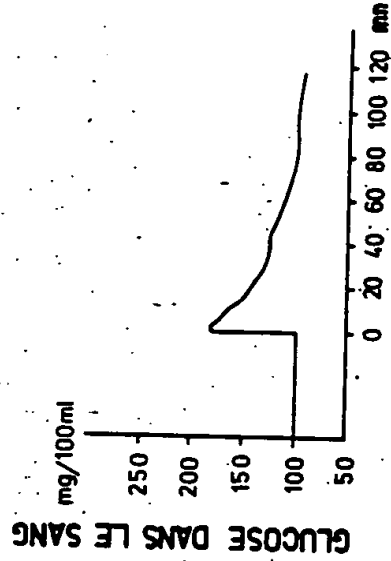


FIG.2b

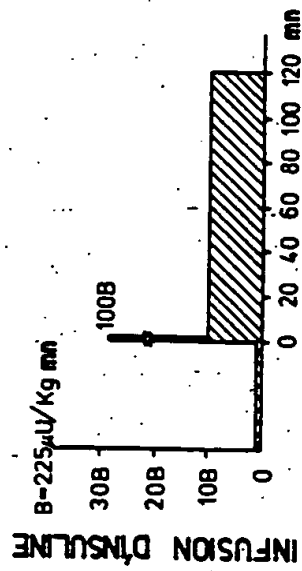


FIG.3b

